

Aus der Universitäts-Frauenklinik der
Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE WIRKSAMKEIT VON
EPIMESTROL, CYCLOFENIL UND CLOMIPHEN
ZUR OVULATIONS-AUSLÖSUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

HERMANN WARNECKE

aus Nienburg/Weser

1977

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Aus der Universitäts-Frauenklinik der
Philipps-Universität Marburg
Direktor: Prof. Dr. med. R. Buchholz

UNTERSUCHUNG ÜBER DIE WIRKSAMKEIT VON
EPIMESTROL, CYCLOFENIL UND CLOMIPHEN
ZUR OVULATIONSAUSLÖSUNG

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin der

Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

HERMANN WARNECKE

aus Nienburg/Weser

Marburg 1976

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg am 28. Januar 1977

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath

Referent: Prof. Dr. E. Daume

Correferent: Prof. Dr. R. Buchholz

Inhaltsverzeichnis

Seite

1.	<u>Einleitung</u>	1
2.	<u>Durchführung der Untersuchung</u>	3
2.1.	Krankengut	3
2.1.1.	Voruntersuchung der Patientinnen	3
2.1.2.	Klassifizierung der Patientinnen	3
2.2.	Therapie	4
2.2.1.	Medikamente	4
2.2.2.	Dosierung und Reihenfolge der Medikamente	6
2.3.	Beurteilung des Therapieerfolges	7
3.	<u>Ergebnisse</u>	8
3.1.	Epimestrol	9
3.1.1.	Ergebnisse in Abhängigkeit von der Dosierung	9
3.1.2.	Aufgliederung der Patientinnengruppen	9
3.1.2.a	Behandlungseffektivität	13
3.1.3.	Die hyperthermen Phasen biphasischer Behandlungszyklen	14
3.1.4.	Nebenwirkungen unter Epimestrol	15
3.2.	Cyclofenil	16
3.2.1.	Ergebnisse in Abhängigkeit von der Dosierung	16
3.2.2.	Aufgliederung nach Patientinnengruppen	20
3.2.2.a	Behandlungseffektivität bei Patientinnen die auf Cyclofenil mit biphasischen BT-Verläufen reagierten.	20
3.2.3.	Die hyperthermen Phasen biphasischer Behandlungszyklen nach Cyclofenil	22
3.2.4.	Nebenwirkungen unter Cyclofenil	23
3.3.	Clomiphen	24
3.3.1.	Ergebnisse in Abhängigkeit von der Dosierung	24
3.3.2.	Aufgliederung nach Patientinnengruppen	24
3.3.2.a	Behandlungseffektivität bei Patientinnen die auf Clomiphen mit biphasischen BT-Verläufen reagierten	25
3.3.3.	Die hyperthermen Phasen biphasischer Behandlungszyklen nach Clomiphen	26
3.3.4.	Nebenwirkungen unter Clomiphen	31

4.	<u>Diskussion</u>	32
4.1.	Zur Methodik	32
4.2.	Diskussion der Ergebnisse	33
4.2.1.	Epimestrol	33
4.2.1.1.	Reaktionen	33
4.2.1.2.	Lutealphase	35
4.2.1.3.	Spätreaktionen	36
4.2.1.4.	Schwangerschaften nach Epimestrol- behandlung	36
4.2.1.5.	Nebenwirkungen unter Epimestrol	36
4.2.2.	Cyclofenil	37
4.2.2.1.	Reaktionen	37
4.2.2.2.	Spätreaktionen	38
4.2.2.3.	Schwangerschaften	38
4.2.2.4.	Nebenwirkungen	38
4.2.3.	Clomiphen	39
4.2.4.	Vergleich von Epimestrol, Cyclofenil und Clomiphen	39
4.3.	Schlußfolgerungen	40
5.	Zusammenfassung	41
6.	Literaturverzeichnis	43

Anhang mit Patientinnenverzeichnis
und Einzelergebnissen

1. Einleitung

Die Phase der Geschlechtsreife ist bei der Frau gekennzeichnet durch eine zyklische Ovarialfunktion mit Follikelreifung, Eisprung und Gelbkörperbildung, mit der zyklischen Sekretion von Östrogenen und Progesteron, die am Endometrium zu Proliferation, sekretorischer Umwandlung und monatlichen Entzugsblutungen, den Menstruationen, führen.

Die Ovarialhormone, Östrogene und Progesteron, wirken außer auf die Uterusschleimhaut auch auf die Zervix uteri, das Vaginal-epithel und die morgendliche Aufwachtemperatur. Dies ruft zyklische Veränderungen hervor, die für diagnostische Zwecke verwandt werden: 1. biphasischer Temperaturverlauf, 2. Zervixfaktoren wie Schleimmenge, -spinnbarkeit, Farnkrautphänomen und Muttermundsweite, und 3. Proliferation und Desquamation des Vaginal-epithels (Vaginalzytologie) (7,11,42,54).

Die Steuerung der Ovarialfunktionen geschieht innerhalb eines Regelkreises mit Wechselwirkungen zwischen Zwischenhirn, Hypophyse und Ovar. Von einem tonischen und einem zyklischen Sexualzentrum werden Releasing-Hormone über das Portalgefäßsystem des Hypophysenstiels zur Steuerung der FSH (Follikelstimulierendes Hormon)- und LH (Luteinisierungshormon)- Sekretion des Hypophysenvorderlappens abgegeben. FSH und LH regulieren als Gonadotropine direkt die Ovarialfunktionen. Geschlossen wird der Regelkreis durch die Wirkung der Ovarialhormone auf die Ausschüttung der Releasing-Hormone und der Gonadotropine im Sinne positiver und negativer Rückkoppelungsmechanismen (Feedbacks) (6,36,22).

Eine Störung der Regelkreisglieder oder der Regelmechanismen führt zu Störungen des normalen ovulatorischen Zyklus und damit des Endometriumzyklus mit Auswirkungen auf die monatlichen Blutungen. So kommt es zu anovulatorischer Tempoanomalie, Gelbkörperinsuffizienz, anovulatorischen Zyklen, anovulatorischen Tempoanomalien und schließlich auch zum gänzlichen Ausbleiben von Blutungen, zu den Amenorrhoeen.

Bei solchen Störungen ist die Therapie vom Behandlungsziel, das weitgehend durch die Patientinnen selbst bestimmt wird, abhängig.

Bei Anovulation und Kinderwunsch wird man versuchen, Ovulationen auszulösen, um so eine Schwangerschaft zu ermöglichen. Bei jungen Frauen ohne aktuellen Kinderwunsch und fehlenden Ovulationen wird man bemüht sein, normale ovulatorische Zyklen in Gang zu setzen oder durch Auslösen eines Eisprunges eine spätere Behandlungsmöglichkeit bei dann vorhandenem Kinderwunsch nachzuweisen. Besteht bei Patientinnen in der fortgeschrittenen Geschlechtsreife keinerlei Kinderwunsch mehr, so wird eine Substitutionstherapie mit Ovarialhormonen und die Auslösung regelmäßiger Blutungen in vielen Fällen eine zufriedenstellende Behandlung darstellen.

Abgesehen von der operativen Therapie beim polycystischen Ovar-syndrom mit Sterilität und Kinderwunsch (24,26,40,56) waren die Behandlungsmöglichkeiten der Anovulation lange Zeit gering. Ovarialhormone (8,14,17,23,27,34,46) in geeigneten Fällen auch Cortison (18) und Thyreoidin (33), wurden zu Therapieversuchen eingesetzt. Die Anwendung von Gonadotropinen, vor allem menschlichem hypophysärem FSH (HP-FSH) und menschlichem Choriongonadotropin (HCG) (15) sowie menschlichem, menopausalem Gonadotropin (HMG) und HCG (8,35,60) brachten dann erste wesentliche Erfolge in der medikamentösen Ovulationsauslösung.

Fast zur gleichen Zeit wurde zum ersten Mal über die ovulations-induzierenden Eigenschaften von Clomiphen berichtet (19). Das diesem chemisch nahestehende Cyclofenil wird seit 1965 zur Eisprungauslösung eingesetzt (38).

Schließlich werden seit etwa 1968 auch zwei synthetische Steroidhormone, das Retroprogesteron "Retroid" (29) und das Epiöstriol "Epimestrol" (51,52) als Ovulationsauslöser erprobt.

In der vorliegenden Arbeit sollen die drei Substanzen Epimestrol, Cyclofenil und Clomiphen anhand der an der Universitäts-Frauenklinik Marburg (Lahn) gemachten Erfahrungen auf ihre Eignung als Ovulationsauslöser in der ambulanten Therapie untersucht und untereinander verglichen werden.

2. Durchführung der Untersuchung

2.1. Krankengut

Für die Untersuchung wurden die Krankenblätter von 155 Patientinnen ausgewertet, die in der Zeit vom 1.1.1968 bis 31.12.1974 in der endokrinologischen Sprechstunde der Universitätsfrauenklinik Marburg wegen Amenorrhoe, Oligomenorrhoe oder anovulatorischer Zyklen behandelt wurden.

2.1.1. Voruntersuchung der Patientinnen

Nach Anamneseerhebung und gynäkologischer Erstuntersuchung wurde bei jeder Patientin die Messung der Basaltemperatur über mindestens 3-6 Monate veranlaßt. Bei Patientinnen mit Amenorrhoe wurde ein Gestagentest, bei negativem Ausfall ein Östrogentest durchgeführt. Hormonanalysen umfaßten die Ausscheidung der Gesamtgonadotropine, der C₁₇-Ketosteroide, der 17-Hydroxycorticosteroide, der Östrogene von Pregnan diol und Pregnantriol im Urin. Bei bestehendem Kinderwunsch wurden Untersuchungen der Tubenfunktion (Hysterosalpingografie, Laparoskopie) und Abrasionen durchgeführt, sowie die Partneruntersuchung obligat veranlaßt.

2.1.2. Klassifizierung der Patientinnen

Es wurde eine Klassifizierung der Patientinnen nach folgenden Gruppen vorgenommen:

1. ovulatorische Oligomenorrhoe (Zykluslänge 35 Tage - 6 Monate)
2. anovulatorische Zyklen
3. anovulatorische Oligomenorrhoe
4. sekundäre Amenorrhoe Progesteron-Test positiv
 - a) Dauer 1/2 - 1 Jahr
 - b) Dauer 1 - 2 Jahre
 - c) Dauer 2 Jahre
5. primäre Amenorrhoe Progesteron-Test positiv
6. sekundäre Amenorrhoe Progesteron-Test negativ
 - a) Dauer 1/2 - 1 Jahr
 - b) Dauer 1 - 2 Jahre
 - c) Dauer 2 Jahre
7. primäre Amenorrhoe Progesteron-Test negativ.

2.2 Therapie

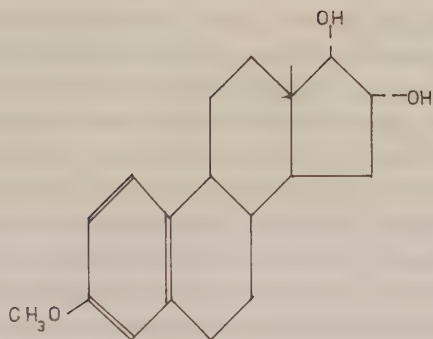
2.2.1. Medikamente

Bei den eingesetzten und untersuchten Substanzen handelt es sich um 1. Epimestrol, 2. Cyclofenil und 3. Clomiphen. Die Östrogenwirkung von Epimestrol (3-Methoxy-17-epi-Östriol) wird mit 1/40 bis 1/200 des Äthylöstradiols angegeben (49). Hinsichtlich des Wirkungsmechanismus fanden Sas et al. (47) im Tierversuch mit Ratten Zeichen einer Erhöhung der Gonadotropinausschüttung. Beim Menschen steigt unter Epimestroltherapie die FSH- und LH-Ausscheidung an (49,50). Eine Ausschüttung von FSH-Releasingfaktor nach Epimestrolgabe konnten Taubert et al. bei Ratten nicht nachweisen (57). Die Stimulierung wird von Keller (30) als Wirkung im Sinne eines positiven Feedback-Mechanismus gedeutet, entsprechend den Beobachtungen beim Tier für Östrogene durch Hohlweg (22).

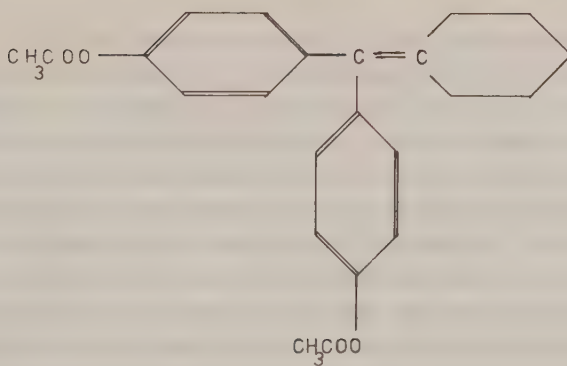
Cyclofenil (bis (p-acetoxyphenyl) cyclohexylidenemethan) ist ein Nichtsteroid mit schwacher Östrogenwirkung, etwa 1/1000 - 1/3000 des Stilböstrols (37,38). Hinsichtlich der Strukturformel steht es dem Clomiphen nahe. Im Handel befindet es sich in der BRD seit 1972 unter dem Namen.

"Fertodur". Cyclofenil bewirkt ebenfalls eine Steigerung der Gonadotropinausschüttung, sowohl im Tierversuch (48, 57) als auch beim Menschen (3,37,48,53), welche die ovulationsinduzierende Wirkung erklären könnte.

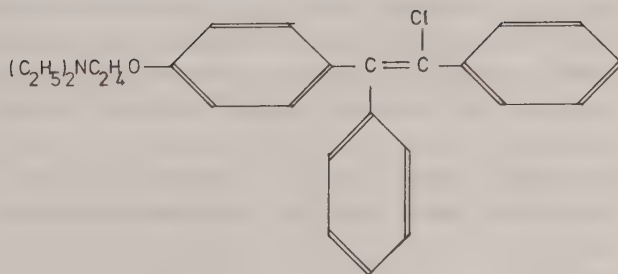
Clomiphen (Handelsname "Dyneric") wird schon seit längerer Zeit erfolgreich zur Ovulationsauslösung eingesetzt. Chemisch ist es 2(p-(2-chloro-1,2-diphenyl-vinyl)phenoxy) triäthylaminocitrat und hat Ähnlichkeit mit Stilböstrol. Seine Wirkung ist im Tierversuch dosisabhängig: Bei niedriger Dosierung wurde eine Stimulierung, bei hoher Dosierung eine Hemmung der Gonadotropinausschüttung und der Ovulation beobachtet (19,43). Die beim Menschen angewandten Dosierungen führten zu einer Stimulierung der Ovulation (19). Im Tierversuch besitzt Clomiphen leichte Östrogene und um das 12-14fache höhere antiöstrogene Eigenschaften (44). Es führt zu einer Hemmung der exogenen und endogenen Gonadotropinwirkung beim Tier (2,4,32), einer Hemmung der



EPIMESTROL



CYCLOFENIL



CLOMIPHEN

exogenen und Potenzierung der endogenen Gonadotropinwirkung beim Menschen (2). Die beim Menschen (2,3,20, 28,41) und in entsprechender Dosierung auch beim Tier (2,3,57) beobachtete Erhöhung der Gonadotropinausschüttung wird durch eine kompetitive Hemmung der Östrogenrezeptoren im Zwischenhirn durch Clomiphen erklärt (2,12,32,45). Es gibt außerdem Beobachtungen, daß Clomiphen direkt in der Plazenta (2) und im Ovar (9,10) des Menschen die Aromatisierung von Östrogenvorstufen zu Östrogenen steigert und Hinweise für eine direkte Steigerung der Progesteronsynthese (9,10). Es werden daher als Wirkungsmechanismen die Erhöhung der Gonadotropinausscheidung, der Gonadotropinwirkung und die direkte Wirkung auf das Ovar diskutiert.

2.2.2. Dosierung und Reihenfolge der Medikamente

Epimestrol wurde in einer Dosierung von anfangs 2,5 mg, dann 5 mg 10 Tage lang gegeben. Cyclofenil erhielten die Patientinnen in Dosen von 400 mg, 600 mg oder 800 mg 10 Tage lang. 3 Patientinnen hielten sich nicht an die Einnahmenvorschrift und nahmen während vier Behandlungszyklen 100 mg und 200 mg über 5-20 Tage. Von Clomiphen bekamen die Patientinnen 50 mg, 100 mg oder 150 mg 5 Tage lang oder auch 50 mg und 100 mg 10 Tage. Erster Einnahmetag war in allen Fällen der 5. Zyklustag. Nur in wenigen Behandlungszyklen mit Epimestrol wurde die erste Tablette am 1. Zyklustag eingenommen.

Anfangs wurde therapeutisch wie folgt vorgegangen:

1. Zunächst Epimestrol 2,5 mg/die, bei fehlenden oder zu seltenen Anzeichen einer Ovulation Verdoppelung der Dosis auf 5 mg/die. Ab 1970 wurde Epimestrol ausschließlich in der 5 mg-Dosierung verabreicht. Konnten Ovulationen nicht oder nur selten induziert werden, Überwechsel zu
2. Cyclofenil. Nach mehreren Versuchen teilweise auch in steigender Dosierung, bei ungenügendem Erfolg Überwechsel zu
3. Clomiphen.

Dieses Schema wurde nach den ersten Erfahrungen zugunsten einer mehr individuellen Therapie verlassen. Ältere Frauen mit Kinderwunsch erhielten primär Cyclofenil oder Clomiphen. Bei fehlendem Kinderwunsch wurde in der Regel auf eine Clomiphentherapie wegen der möglichen Nebenwirkungen verzichtet.

Clomiphenversager wurden bei bestehendem Kinderwunsch mit Gonadotropin weiterbehandelt (HMG + HCG). In einigen wenigen Fällen wurde nach endokrinologischer Abklärung durch Dexamethason- und Dexa-HCG-Teste bei Hinweis auf ein polycystisches Ovarsyndrom Keilresektionen vorgenommen. Die Ergebnisse mit diesen beiden Therapieformen werden hier nicht ausgewertet.

2.3. Beurteilung des Therapieerfolges

Die Patientinnen führten während der Behandlung einen Basaltemperaturkalender. Auf ovulatorische Zyklen wurde geschlossen, wenn die Basaltemperaturkurve biphasisch verlief und eine Menstruationsblutung oder Schwangerschaft eintrat. Für Epimestrol wurden in einigen Fällen Pregnandiol (PD)-Messungen aus Urinen in der hyperthermen Phase vorgenommen. Nebenwirkungen wurden nach den Angaben der Patientinnen registriert und durch die gynäkologischen Untersuchungen, insbesondere zur Beurteilung der Größe der Ovarien, ergänzt. Diese Untersuchungen wurden bei Angaben über Nebenwirkungen, sowie jeweils vor Wiederholungsbehandlungen mit Cyclofenil und Clomiphen vorgenommen, häufig, aber nicht obligat, auch bei Epimestrol. Da unter Epimestrolbehandlungen praktisch keine Ovarvergrößerung gesehen wurden, konnte auf die obligate Untersuchung vor erneuter Medikation verzichtet werden.

3. Ergebnisse

Auf die durchgeführten Behandlungen wurden vor allem vier Gruppen verschiedener Reaktionen gesehen:

1. Gravidität
2. biphasischer BT-Verlauf mit Menstruationsblutung
3. menstruationsartige Blutung nach monophasischem BT-Verlauf und
4. ein Ausbleiben jeglicher Reaktion hinsichtlich BT-Verlauf oder einer Blutung.

Außerdem trat bei einigen Patientinnen mehr als 28 Tage nach der Tabletteneinnahme eine Erhöhung der Basaltemperatur als Spätreaktion auf. Diese Patientinnen hatten zum Teil vorher nur mit einer Blutung nach monophasischem BT-Verlauf reagiert. Viele Patientinnen zeigten, auch beim selben Medikament und gleicher Dosierung, mehr als eine der möglichen Reaktionen. Die Einzelergebnisse der Behandlungen enthalten die Tabellen im Anhang. Im Folgenden sind die Ergebnisse nach Medikamenten geordnet und nach verschiedenen Gesichtspunkten zusammengefaßt worden. Um die Ergebnisse mit den drei Substanzen untereinander vergleichen zu können, sind sie in sich entsprechenden Tabellen und Diagrammen aufgezeichnet: In den Tabellen Ia, Ib, IVa, IVb, VIIa und VIIb werden, nach verschiedenen Dosierungen differenziert, die Ergebnisse in absoluten und relativen Zahlen (%) wiedergegeben. Die Zuordnung einer Patientin zu einer Reaktionsgruppe schloß dabei weitere Zuordnungen zu anderen Gruppen nicht aus (Mehrfachnennung). Dies trifft auch für die Tabellen II, V und VIII zu. Dort sind die Ergebnisse nach Gruppen von Patientinnen (siehe Seite 3) aufgeschlüsselt und in relativen Zahlen (%) angegeben. Im Unterschied dazu fand bei den Tabellen III, VI und IX innerhalb der drei Reaktionsgruppen "biphasischer BT-Verlauf", "Blutung nach monophasischem BT-Verlauf" und "keine direkte Reaktion" eine Mehrfachnennung nicht statt. Die Zuordnung der Patientinnen erfolgte hier entsprechend der jeweils

stärksten beobachteten Reaktion. Es entsprechen sich auch die Diagramme 1,3 und 5 sowie 2,4 und 6, in denen "Spätreaktionen" nicht berücksichtigt sind.

3.1. Epimestrol

Eine Behandlung mit Epimestrol wurde bei 103 Patientinnen in 316 Zyklen durchgeführt.

3.1.1. Ergebnisse in Abhängigkeit von der Dosierung (Tabellen I a und I b).

Bei der Dosierung 2,5 mg/10 Tage reagierten 8 von 25 Patientinnen, bei 5 mg/10 Tage 32 von 100 mit biphasischen BT-Verläufen, also in beiden Fällen 32 % der Patientinnen. Schwangerschaften traten in der 5 mg-Gruppe auf, im Anschluß an Spätreaktionen in beiden Gruppen. Die Spätreaktionen traten bei 5 mg-Dosierung häufiger auf als bei 2,5 mg. Der Unterschied ist jedoch nicht statistisch signifikant. Von 16 Patientinnen, die bei einer Dosierung von 2,5 mg/10 Tage keine biphasischen BT-Verläufe aufwiesen, konnten nach einer Dosierung auf 5 mg/10 Tage biphasische Reaktionen beobachtet werden. Unerwünschte Nebenwirkungen traten durch die Dosierung nicht auf.

3.1.2. Aufgliederung nach Patientinnengruppen (Tabellen II und III).

Amenorrhoeische Patientinnen mit negativem Gestagentest zeigten erwartungsgemäß keinerlei Reaktionen auf Epimestrol, Cyclofenil und Clomiphen. Von 47 Patientinnen mit Progesteron-Test-positiver Amenorrhoe zeigten zwar 32 (68 %) auf Epimestrol eine Reaktion, allerdings nur 14 (30 %) eine solche mit biphasischem BT-Verlauf. Der Anteil der Behandlungszyklen mit biphasischem BT-Verlauf betrug in dieser Gruppe sogar nur 20 von 153 (13 %). Von den 35 Patientinnen mit anovulatorischer Oligomenorrhoe reagierten 17 (49 %) in 34 von 102 Behandlungszyklen (33 %), von jenen 7 Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen 4 (57 %) in 11 von 26 Zyklen (42 %) mit biphasischen BT-Verläufen.

Epimestrol

Tabelle Ia (absolute Zahlen)

Dosis/ Dauer	Reaktionen auf die Medikation											
	Summe		biphasischer BT-Verlauf		davon gravide		Blutung nach monophas. BT		keine direkte Reaktion		biphasische Spätreaktion	
[mg/ Tage]	Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.	Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.
25/ 10	25	75	8	14	-	-	12	23	20	38	2	2
5/ 10	100	241	32	56	5	5	51	80	62	105	24	5
Summe	103	316	39	70	5	5	55	103	66	143	26	7

Tabelle Ib (relative Zahlen)

Dosis / Dauer	Reaktionen auf die Medikation												
	Summe		biphasischer BT-Verlauf		davon gravide		Blutung nach monophas. BT		keine direkte Reaktion		biphasische Spätreaktion	darauf gravide	
[mg./Tage]	Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.	Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.	
25 / 10	25 =100%	75 =100%	32 %	19 %	-	-	48 %	31 %	80 %	50 %	8 %	2	
5 / 10	100 =100%	241 =100%	32 %	23 %	5 %	5	51 %	33 %	62 %	44 %	24 %	5	
Summe	103 =100%	316 =100%	38 %	22 %	5 %	5	53 %	33 %	64 %	45 %	25 %	7	

Tabelle II

Epimestrol	Summe =100%	Reaktionen auf die Medikation														biphasische Spätreaktion		darauf gravide	
		biphasischer BT-Verlauf		davon gravide		Blutung nach monophas. BT		keine direkte Reaktion											
		Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.	Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.	Pat.	Grav.				
ovulatorische Oligomenorrhoe	4	7	75 %	57 %	25 %	1	50 %	29 %	25 %	14 %	25 %	14 %	25 %	-	-				
anovulatorische Zyklen	7	26	57 %	42 %	-	-	71 %	35 %	57 %	23 %	43 %	23 %	43 %	-	-				
anovulatorische Oligomenorrhoe	35	102	49 %	33 %	7 %	3	57 %	33 %	54 %	34 %	31 %	34 %	31 %	7 %	3				
sek. Amenorrhoe	23	71	30 %	13 %	4 %	1	65 %	42 %	70 %	45 %	30 %	45 %	30 %	17 %	4				
Prog.-Test pos.	12	43	25 %	12 %	-	-	67 %	49 %	67 %	39 %	25 %	39 %	25 %	-	-				
>2 J.	12	39	53 %	15 %	-	-	26 %	16 %	83 %	69 %	8 %	69 %	8 %	-	-				
Summe	47	153	30 %	13 %	2 %	1	55 %	37 %	72 %	50 %	23 %	50 %	23 %	9 %	4				
prim. Amenorrhoe Prog.-Test pos.	2	12	1	8 %	-	-	2	17 %	2	75 %	-	75 %	-	-	-				
sek. Amenorrhoe	1	2	-	-	-	-	-	-	1	2	-	2	-	-	-				
Prog.-Test neg.	5	11	-	-	-	-	-	-	5	11	-	11	-	-	-				
>2 J.	6	13	-	-	-	-	-	-	6	13	-	13	-	-	-				
Summe	2	3	-	-	-	-	-	-	2	3	-	3	-	-	-				
prim. Amenorrhoe Prog.-Test neg.																			

Tabelle III

Epimestrol	Summe	Reaktionen auf die Medikation					
		biphasischer BT-Verlauf	davon gravide	Blutung nach monophas. BT	davon biphas. Spätreaktion	keine direkte Reaktion	davon biphas. Spätreaktion
	Pat.	Pat.	Pat. / Grav.	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.
ovulatorische Oligomenorrhoe	4 = 100%	3 = 75%	1 = 25% / 1	1 = 25%	-	-	-
anovulatorische Zyklen	7 = 100%	4 = 57%	-	3 = 43%	2 = 29%	-	-
anovulatorische Oligomenorrhoe	35 = 100%	17 = 49%	6 = 17% / 6	14 = 40%	3 = 9%	4 = 11%	-
sek. Dauer 1/2-1 J.	23 = 100%	7 = 30%	4 = 17% / 4	11 = 48%	4 ¹⁾ = 17%	5 = 22%	-
Amenorrhoe 1 - 2 J.	12 = 100%	3 = 25%	-	6 = 50%	1 = 8%	3 = 25%	-
Prog.-Test pos.	12 = 100%	4 = 33%	-	1 = 8%	1 = 8%	7 = 59%	-
Summe	47 = 100%	14 = 30%	4 = 9% / 4	18 = 38%	6 ¹⁾ = 13%	15 = 32%	-
prim. Amenorrhoe Prog.-Test pos.	2	1	-	1	-	-	-
sek. Dauer 1/2-1 J.	1	-	-	-	-	1	-
Amenorrhoe Prog.-Test neg.	5	-	-	-	-	5	-
Summe	6	-	-	-	-	6	-
prim. Amenorrhoe Prog.-Test neg.	2	-	-	-	-	2	-
Summe	103 = 100%	39 = 38%	11 = 11% / 11	37 = 36%	11 ¹⁾ = 11%	27 = 26%	-

¹⁾ davon 1 Pat. gravide = 4% von 23, 2% von 47 bzw. 1% von 103 Pat.

3.1.2.a Behandlungseffektivität

Unter Behandlungseffektivität wird in der Therapie der Anovulation mit Gonadotropinen das Verhältnis der Zahl von Behandlungszyklen zur Zahl der eingetretenen Schwangerschaften bezeichnet. Da ein wesentlicher Teil der mit Epimestrol behandelten Patientinnen keinen Kinderwunsch hatte, soll hier das Verhältnis der Zahl durchgeführter Behandlungszyklen zur Zahl biphasischer Reaktionen mit Behandlungseffektivität bezeichnet werden.

Tabelle II a: Behandlungsergebnisse und -effektivität mit Epimestrol (Patientinnen ohne biphasische Reaktion auf Epimestrol nicht mitgezählt)

	Behandlungszyklen				Effekti- vität	Grav.
	Pat. ohne Reakt.	ohne Blut.	nur biph. BT-Verl.			
Ovulat. Oligomen.	3	1	1	4	1,5	1
anovul. Zyklen	4	1	6	11	1,6	-
anovul.Oli- gomenorrhoe	17	12	8	34	1,6	3
sek.Ameno- rrhoe	14	21	15	20	2,8	1
prim.Ame- norrhoe	1	4	1	1	6,0	-
Summe an- ovulatorisch	36	38	30	66	2,0	4

In der obigen Tabelle sind alle Patientinnen aufgeführt, die mindestens in einem Behandlungszyklus mit Epimestrol einen biphasischen BT-Verlauf zeigten.

Bei Zählung aller anovulatorischen Patientinnen mit positivem Gestagentest, auch derer, die auf Epimestrol nicht einmal eine biphasische Reaktion zeigten, ergeben sich folgende Zahlen:

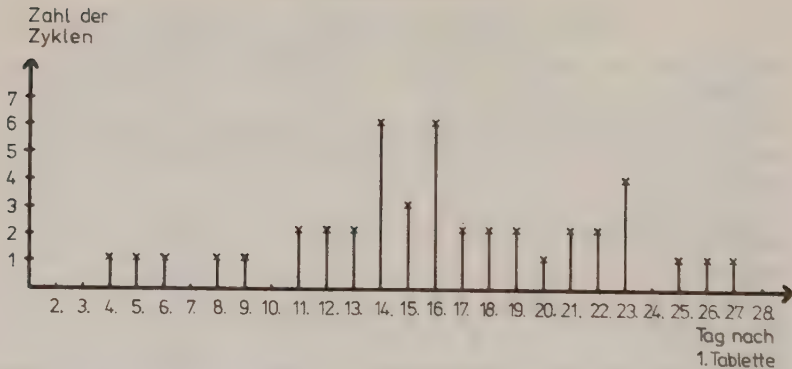
91 Patientinnen, 293 Zyklen, davon 66 biphasische Zyklen, was einer Effektivität von 4,5 entspricht.

Im Durchschnitt war die Hälfte aller Zyklen biphasisch. Dieser Durchschnittswert gibt jedoch insofern ein falsches Bild, als ein wesentlicher Teil der Patientinnen seltener, ein anderer Teil jedoch häufiger biphasische Zyklen zeigte.

So war bei 14 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe durchschnittlich nur jeder 3. Zyklus biphasisch. 7 von diesen 14 Patientinnen hatten nur in jedem 5. Behandlungszyklus eine biphasische Reaktion, dafür war bei den anderen 7 Patientinnen häufiger ein biphasischer BT-Verlauf zu finden (siehe auch Tabelle im Anhang).

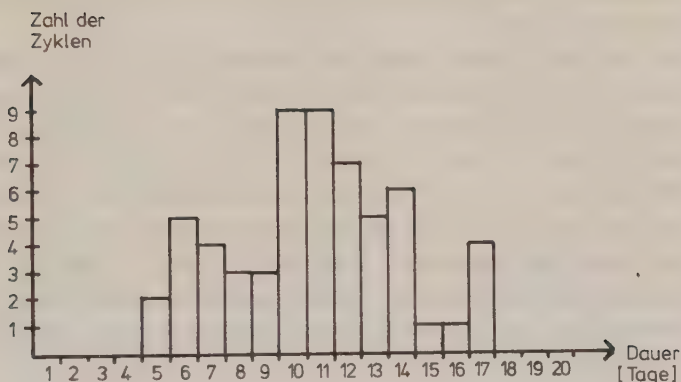
3.1.3. Die hyperthermen Phasen biphasischer Behandlungszyklen nach Epimestrol (Diagramm 1 und 2).

Diagramm 1: Beginn der Hyperthermie nach Epimestrolbehandlungen.



Der Anstieg der Basaltemperatur trat zwischen dem 4. und 27. Tag, in der Mehrzahl der Fälle zwischen dem 11. und 23. Tag nach Einnahme der 1. Tablette, oder im Durchschnitt um den 16. Tag auf. Die breite Streuung erlaubte keine Vorhersage des Termins.

Diagramm 2: Dauer der hyperthermischen Phasen nach Epimestrolbehandlungen.



Die Dauer der hyperthermischen Phase lag bei 29 % der Zyklen unter 10 Tagen, bei 24 % unter 9 Tagen. Sie betrug im Durchschnitt aller Zyklen 11 Tage.

3.1.4. Nebenwirkungen unter Epimestrol

Bei 6 von 104 Patientinnen (6 %) wurden Nebenwirkungen während der Behandlung mit Epimestrol registriert. Eine Patientin brach den 1. Behandlungsversuch wegen heftiger Oberbauchschmerzen (Magen) ab und lehnte eine weitere Therapie ab.

Folgende Nebenwirkungen - mit Angabe der Häufigkeit - wurden beobachtet:

Mastodynie	in 2 Fällen
Akne	in 2 Fällen
Unterleibschmerzen	in 1 Fall
Oberbauchschmerzen (Magen)	in 1 Fall und
Kopfschmerzen	in 1 Fall.

In keinem Fall von registrierten Nebenwirkungen konnte damit eine Überstimulierungsreaktion festgestellt werden, wie sie von der Clomiphen- oder Gonadotropinbehandlung her bekannt ist.

3.2. Cyclofenil

Eine Behandlung mit Cyclofenil wurde bei 66 Patientinnen in 156 Zyklen durchgeführt.

3.2.1. Ergebnisse in Abhängigkeit von der Dosierung (Tabelle IV a und IV b).

Von der Dosierung abhängige Unterschiede in der Wirkung zeigten sich im Anteil der erfolglosen Behandlungsversuche, der bei 400 mg/10 Tage mit 9 von 13 Patientinnen (69 %) bzw. 10 von 17 Zyklen (59 %) am größten, bei 600 mg/5 Tage mit 3 von 10 Patientinnen (30 %) bzw. 3 von 13 Zyklen (23 %) am geringsten war, wenn man von seltenen und niedrigen Dosierungen mit 100 mg und 200 mg über 5-20 Tage absieht. Einen biphasischen BT-Verlauf wiesen, mit nur geringfügigen Unterschieden, bei allen Dosierungen ca. 30 % der Behandlungszyklen auf.

Wurde wegen fehlender biphasischer Reaktion die Dosis von Cyclofenil erhöht, so zeigten danach einige Patientinnen doch noch biphasische BT-Verläufe, und zwar bei Steigerung von 400 mg/10 Tage auf 600 mg/10 Tage 2 von 8 Patientinnen, von 600 mg/10 Tage auf 800 mg/10 Tage 4 von 17 Patientinnen. Bei einer Patientin trat nach einer Anfangsdosis von 600 mg/5 Tage keine und erst nach Steigerung auf 600 mg/10 Tage eine biphasische Reaktion auf. Bei einer Patientin traten nach Steigerung der Dosis von 600 mg/10 Tage auf 800 mg/10 Tage Übelkeit und Kopfschmerzen, bei einer anderen nach 3 Behandlungszyklen mit 800 mg/10 Tage eine einseitige Brustvergrößerung auf.

Cyclofenil

Tabelle IVa (absolute Zahlen)

Dosis / Dauer	Reaktionen auf die Medikation													
	Summe		biphasischer BT-Verlauf		davon gravide		Blutung nach monophas. BT		keine direkte Reaktion		biphasische Spätreaktion		darauf gravide	
			Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.	Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.	Pat.	Grav.
[mg/ Tage]														
400 / 10	13	17	1	2	1	2	5	5	9	10	2	-	-	-
600 / 10	56	93	22	28	6	6	23	27	32	38	8	1	1	1
800 / 10	21	29	7	10	-	-	7	7	11	12	4	1	2	2
600 / 5	10	13	3	4	1	1	5	6	3	3	3	1	1	1
100+200/5-20 variabel	3	4	-	-	-	-	1	1	3	3	-	-	-	-
Summe	66	156	32	44	8	9	37	46	41	66	15	3	4	4

Tabelle IVb (relative Zahlen)

Dosis / Dauer	Reaktionen auf die Medikation													
	Summe		biphasischer BT-Verlauf		davon gravide		Blutung nach monophas. BT		keine direkte Reaktion		biphasische Spätreaktion		darauf gravide	
	Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.	Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.	Pat.	Grav.
400 / 10	13=100%	17=100%	8 %	12 %	8 %	2	38 %	29 %	69 %	59 %	15 %	-	-	-
600 / 10	56=100%	93=100%	39 %	30 %	11 %	6	41 %	29 %	64 %	41 %	14 %	2 %	1	1
800 / 10	21=100%	29=100%	33 %	35 %	-	-	33 %	24 %	52 %	41 %	19 %	5 %	2	2
600 / 5	10=100%	13=100%	30 %	31 %	10 %	1	50 %	46 %	30 %	23 %	30 %	10 %	1	1
100+200/5-20 variabel	3=100%	4=100%	-	-	-	-	33 %	25 %	100 %	75 %	-	-	-	-
Summe	66=100%	156=100%	49 %	28 %	12 %	9	56 %	30 %	62 %	42 %	23 %	5 %	4	4

Tabelle VI

Cyclofenil	Summe	Reaktionen auf die Medikation					keine direkte Reaktion	davon biphas. Spätreaktion
		biphasischer BT-Verlauf	davon gravide	Blutung nach monophas. BT	davon biphas. Spätreaktion			
	Pat.	Pat.	Pat. / Grav.	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.	Pat.
ovulatorische Oligomenorrhoe	1	1	-	-	-	-	-	-
anovulatorische Zyklen	9 = 100 %	6 = 67 %	1 = 11% / 1	3 = 33 %	1 ¹⁾ = 11 %	-	-	-
anovulatorische Oligomenorrhoe	20 = 100 %	14 = 70 %	3 = 15% / 4	3 = 15 %	1 = 5 %	3 = 15 %	-	-
sek. Amenorrhoe	10 = 100 %	6 = 60 %	4 ²⁾ = 40% / 5 ²⁾	2 = 20 %	1 = 10 %	2 = 20 %	-	-
Prog.-Test pos.	1 - 2 J. 10 = 100 %	3 = 30 %	1 ³⁾ = 10% / 1 ³⁾	4 = 40 %	-	3 = 30 %	-	-
	> 2 J. 12 = 100 %	2 = 17 %	1 = 8% / 1	6 = 50 %	1 = 8 %	4 = 33 %	-	-
Summe	32 = 100 %	11 = 34 %	6 ⁴⁾ = 19% / 7 ⁴⁾	12 = 38 %	2 = 6 %	9 = 28 %	-	-
sek. Amenorrhoe	1	-	-	-	-	1	-	-
Prog.-Test neg.	2	-	-	-	-	2	-	-
Summe	3	-	-	-	-	3	-	-
prim. Amenorrhoe	1	-	-	-	-	1	-	-
Prog.-Test neg.	66 = 100 %	32 = 49 %	10 ⁴⁾ = 15% / 12 ⁴⁾	18 = 27 %	4 = 6 %	16 = 24 %	-	-

¹⁾ die Patientin wurde schwanger / ²⁾ 1 Pat. / 2 Grav. auf Spontanovulation / ³⁾ auf Spontanovulation / ⁴⁾ 2 Pat. / 3 Grav. auf Spontanovulation

3.2.2. Aufgliederung nach Patientinnengruppen (Tabellen V und VI).

Patientinnen mit Amenorrhoe und negativem Gestagentest reagierten auf Cyclofenil nicht.

Von den Patientinnen mit Amenorrhoe und positivem Progesterontest reagierten insgesamt 23 und 32 (72 %), aber nur 11 (34 %) mit biphasischen BT-Verläufen. Es zeigte sich tendenziell eine Abhängigkeit der Reaktion von der Dauer der Amenorrhoe. Betrug diese 1/2 - 1 Jahr, so wurden bei 6 von 10 Patientinnen (60 %) und in 9 von 22 Zyklen (41 %) biphasische BT-Verläufe beobachtet. Bei einer Amenorrhoe-Dauer von 1-2 Jahren war dies bei 3 von 10 Patientinnen (30 %) und in 4 von 25 Zyklen (16 %), bei mehr als 2 Jahren Dauer bei 2 von 12 Patientinnen (17 %) und in 2 von 28 Zyklen (7 %) der Fall.

Von 9 Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen zeigten 6 (67 %) in 8 von 19 Zyklen (42 %), bei den 20 Patientinnen mit anovulatorischer Oligomenorrhoe 14 (70 %) Patientinnen in 20 von 56 Zyklen (36 %) als Reaktion einen biphasischen BT-Verlauf.

Von den 6 Patientinnen, die mit biphasischen BT-Verläufen reagiert hatten und schwanger wurden, hatten 2 - eine davon 2 x - nicht auf eine direkt durch Cyclofenil induzierte Ovulation konzipiert, sondern später, in unbehandelt biphasischen Zyklen. Eine weitere Patientin, die auf eine Spontanovulation schwanger wurde, hatte direkt auf Cyclofenil nur mit einer Blutung nach monophasischer BT reagiert (Grav. auf Spätreaktion).

3.2.2.a Behandlungseffektivität bei Patientinnen, die auf Cyclofenil mit biphasischen BT-Verläufen reagierten.

Da auch unter den mit Cyclofenil behandelten Patientinnen ein wesentlicher Teil keinen Kinderwunsch hatte, soll, wie bei Epimestrol, die Effektivität der Behandlung an den eingetretenen biphasischen BT-Verläufen, nicht an den Graviditäten gemessen werden.

Tabelle V a:

Behandlungsergebnisse und -effektivität mit Cyclofenil (Patientinnen ohne biphasische Reaktion auf Cyclofenil nicht mitgezählt).

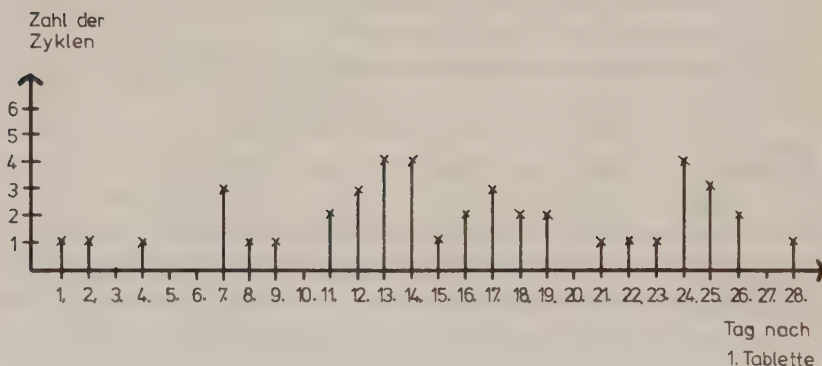
	Pat.	keine Reakt.	nur Blut.	biph. BT-Verl.	Effek- tivität	Grav.
ovulat. Oligomen.	1	1	-	1	2,0	-
anovul. Zyklen	6	1	4	8	1,6	1
anovul. Oligomen.	14	6	14	20	2,0	4
sek. Ame- norrhoe	11	7	6	15	1,9	4
Summe anovulat.	31	14	24	43	1,9	9

In der obigen Tabelle sind nur jene Patientinnen gezählt, die mindestens in einem Behandlungszyklus mit Cyclofenil einen biphasischen BT-Verlauf aufwiesen. Durchschnittlich die Hälfte der Behandlungszyklen verlief biphasisch. Bei über der Hälfte der Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe und etwa einem Drittel aller 32 Patientinnen lag der Anteil der biphasischen Zyklen jedoch bei höchstens 1/3, (siehe Tabelle im Anhang).

Bei Zählung aller anovulatorischer Patientinnen mit positivem Progesterontest, auch derer ohne jede biphasische Reaktion auf Cyclofenil, ergeben sich folgende Zahlen: 61 Patientinnen, 150 Zyklen, davon 43 Zyklen biphasisch, das entspricht einer Effektivität von 3,5.

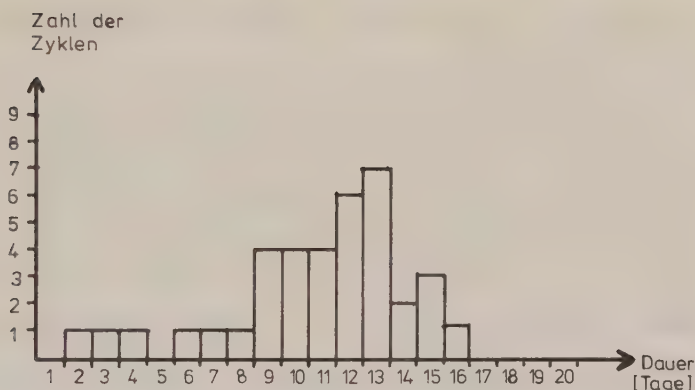
3.2.3. Die hyperthermen Phasen biphasischer Behandlungszyklen nach Cyclofenil (Diagramme 3 und 4).

Diagramm 3: Beginn der Hyperthermie nach Cyclofenilbehandlung.



Der Beginn der Hyperthermie trat in den weitaus meisten Fällen vom 7. - 26. Tag nach Einnahme der 1. Tablette auf, in Einzelfällen auch früher. Die Verteilung läßt zwei Häufigkeitsgipfel, einen um den 14. Tag, den anderen um den 24. Tag vermuten (Diagramm 3). Durchschnittswert ist der 15,8. Tag.

Diagramm 4: Dauer der hyperthermen Phasen nach Cyclofenilbehandlung.



Die Länge der hyperthermen Phase lag bei 21 % der Zyklen unter 10 Tagen, bei 9 % unter 9 Tagen. Die durchschnittliche Hyperthermielänge betrug 11,5 Tage.

3.2.4. Nebenwirkungen unter Cyclofenil

Bei 8 der 66 Patientinnen (12 %) wurden während der Behandlung mit Cyclofenil Nebenwirkungen beobachtet. Es handelte sich, geordnet entsprechend der Häufigkeit des Auftretens um:

Ovarvergrößerung auf Hühnereigröße	in 1 Fall
Unterleibsschmerzen	in 3 Fällen
Übelkeit	in 3 Fällen
Schwindelgefühl	in 2 Fällen
Corpus-luteum-Persistenz	in 1 Fall
Mastodynie	in 1 Fall
Oberbauchschmerzen	in 1 Fall
Kopfschmerzen	in 1 Fall.

3.3. Clomiphen

Eine Behandlung mit Clomiphen wurde bei 60 Patientinnen in 232 Zyklen durchgeführt.

3.3.1. Ergebnisse in Abhängigkeit von der Dosierung (Tabellen VII a und VII b).

Bei einer Dosis von 50 mg/5 Tage zeigten 17 von 28 Patientinnen (61 %), in 32 von 48 Zyklen (67 %), nach Behandlung mit 100 mg/5 Tage 28 von 42 Patientinnen in 102 von 150 Zyklen (68 %) biphasische Reaktionen. Bei Behandlung mit 150 mg/5 Tage wiesen 4 von 11 Patientinnen (36 %) in 9 von 18 Zyklen (50 %) biphasische BT-Verläufe auf.

Wurde die Dosis bei Fehlen der biphasischen Reaktion gesteigert, so konnten bei einigen Patientinnen noch biphasische BT-Verläufe beobachtet werden. Nach Steigerung von 50 mg/5 Tage auf 100 mg/5 Tage war dies bei 6 von 9 Patientinnen der Fall, nach Erhöhung von 100 mg/5 Tage auf 150 mg/5 Tage bei 2 von 3 Patientinnen und nach einer Steigerung von 100 mg/5 Tage auf 100 mg/10 Tage bei 1 von 2 Patientinnen. Hohe Dosierungen brachten geringfügig häufiger Nebenwirkungen, insbesondere Augenflimmern und Ovarvergrößerungen.

3.3.2. Aufgliederung nach Patientinnengruppen (Tabellen VIII und IV).

Patientinnen mit Amenorrhoe und negativem Gestagentest reagierten nicht auf Clomiphen. Die Unterschiede hinsichtlich der Reaktion unter den anderen Gruppen ließen keine durchgängige Tendenz erkennen. Jeweils in mindestens der Hälfte der Fälle sind biphasische Zyklen zustande gekommen. Von den 26 Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe und positivem Progesterontest reagierten 23 (89 %) auf Clomiphen, 19 (73 %) mit biphasischen BT-Verläufen. Interessanterweise sind die Ergebnisse bei einer Amenorrhoe-dauer von mehr als 2 Jahren nicht schlechter als bei kurzfristiger Amenorrhoe.

Von 22 Patientinnen, die schwanger wurden, konzipierten 5 in einem Zyklus mit spontaner Ovulation, eine dieser Patientinnen sogar zweimal (6 Graviditäten auf Spontanovulation).

3.3.2.a Behandlungseffektivität bei Patientinnen, die auf Clomiphen mit biphasischen BT-Verläufen reagierten.

Um Vergleichsmöglichkeiten zu Epimestrol und Cyclofenil zu haben, soll zum einen die Effektivität der Clomiphen-therapie an den biphasischen Reaktionen, zum anderen aber auch, wie sonst üblich, an den eingetretenen Schwangerschaften gemessen werden, da alle Patientinnen, die mit Clomiphen behandelt wurden, auch Kinderwunsch angaben.

Tabelle VIII a: Behandlungsergebnisse und -effektivität mit Clomiphen (Patientinnen ohne biphasische Reaktion auf Clomiphen nicht mitgezählt).

	Pat.	keine Reakt.	nur Blut.	biph. BT-Verl.	Effekt. bez.auf biph.BT	Grav.	Effekt. bez.auf Grav.
ovulat. Oligomen.	1	-	1	4	1,3	-	-
anovulat. Zyklen	8	1	3	28	1,1	2	16,0
anovulat. Oligomen.	15	5	11	42	1,4	4	14,5
sek.Ameno- rrhoe	19	15	8	82	1,3	16	6,6
Summe an- ovulat.	42	21	22	152	1,3	22	8,9

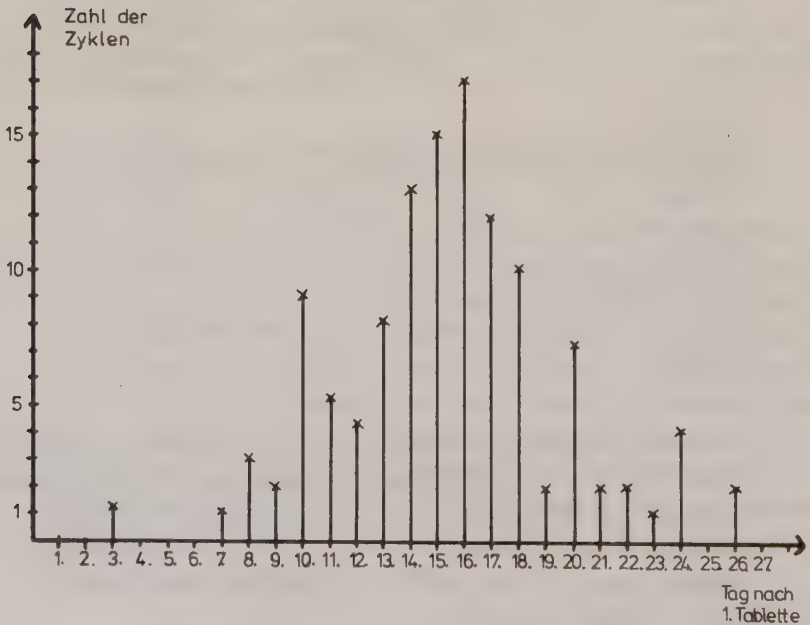
Werden die Schwangerschaften, die auf Spätreaktionen im Sinne von Spontanovulationen eingetreten sind, mitberücksichtigt, ergeben sich für die Effektivität folgende Zahlen: Anovulatorische Zyklen 10,7 (3 Grav.), anovulatorische Oligomenorrhoe 10,5 (6 Grav.), sekundäre Amenorrhoe 6,3 (19 Grav.), Summe anovulat. 7,6 (28 Grav.).

In der obigen Tabelle sind alle Patientinnen aufgeführt, die mindestens in einem Behandlungszyklus mit Clomiphen einen biphasischen BT-Verlauf aufwiesen. Durchschnittlich waren $3/4$ aller Behandlungszyklen biphasisch. Nur $1/5$ der Patientinnen zeigten in $1/2$ oder weniger der Zyklen biphasische BT-Verläufe (siehe auch Tabelle im Anhang).

Bei Zählung aller anovulatorischen Patientinnen mit positivem Progesteron-Test, und derer ohne jede biphasische Reaktion auf Clomiphen, ergeben sich folgende Zahlen: 52 Patientinnen, 214 Zyklen davon 152 biphasisch, was einer Effektivität von 1,4 entspricht bezogen auf 22 Graviditäten 9,7, auf 28 Graviditäten 7,6.

3.3.3. Die hyperthermen Phasen biphasischer Behandlungszyklen nach Clomiphen (Diagramme 5 und 6).

Diagramm 5: Beginn der Hyperthermien nach Clomiphenbehandlung.



Clomiphen

Tabelle VIIa (absolute Zahlen)

Dosis / Dauer	Summe		Reaktionen auf die Medikation											
			biphasischer BT-Verlauf		davon gravide		Blutung nach monophas. BT		keine direkte Reaktion		biphasische Spätreaktion		darauf gravide	
	Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.	Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.	Pat.	Grav.
[mg / Tage]														
50 / 5	28	48	17	32	6	6	7	7	8	9	4	2	2	2
100 / 5	42	150	28	102	11	14	14	20	20	28	8	3	3	3
150 / 5	11	18	4	9	1	1	3	3	4	6	2	-	-	-
50 / 10	3	4	3	4	-	-	-	-	-	-	1	-	-	-
100 / 10	4	12	2	9	1	1	-	-	3	3	1	1	1	1
Summe	60	232	43	156	17	22	19	30	24	46	15	6	6	6

Tabelle VIIb (relative Zahlen)

Dosis / Dauer	Reaktionen auf die Medikation													
	Summe		biphasischer BT-Verlauf		davon gravide		Blutung nach monophas. BT		keine direkte Reaktion		biphasische Spätreaktion		darauf gravide	
	Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.	Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.	Pat.	Grav.
[mg / Tage]														
50 / 5	28=100%	48=100%	61%	67%	21%	6	25%	14%	29%	19%	14%	2	7%	2
100 / 5	42=100%	150=100%	67%	68%	26%	14	33%	13%	48%	19%	19%	3	7%	3
150 / 5	11=100%	18=100%	36%	50%	9%	1	27%	17%	36%	33%	18%	-	-	-
50 / 10	3=100%	4=100%	100%	100%	-	-	-	-	-	-	33%	-	-	-
100 / 10	4=100%	12=100%	50%	75%	25%	1	-	-	75%	25%	25%	1	25%	1
Summe	60=100%	232=100%	72%	67%	28%	22	32%	13%	40%	20%	25%	6	10%	6

Tabelle VIII

Clomiphen	Summe = 100%	Reaktionen auf die Medikation											
		biphasischer BT-Verlauf				davon gravide		Blutung nach monophas. BT		keine direkte Reaktion		biphasische Spätreaktion	darauf gravide
		Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.	Pat.	Zykl.	Pat.	Zykl.	Pat.	Grav.
ovulatorische Oligomenorrhoe	2	5	50 %	80 %	-	-	50 %	80 %	-	-	-	-	-
anovulatorische Zyklen	8	32	100 %	88 %	25 %	2	38 %	9 %	13 %	3 %	63 %	13 %	1
anovulatorische Oligomenorrhoe	18	63	83 %	67 %	22 %	4	39 %	19 %	33 %	14 %	33 %	11 %	2
sek. Dauer 1/2-1 J. Amenorrhoe	7	16	57 %	50 %	43 %	4	57 %	31 %	29 %	19 %	-	-	-
1-2 J.	7	51	71 %	80 %	43 %	6	29 %	4 %	71 %	16 %	14 %	14 %	1
Prog.-Test pos.	12	52	83 %	64 %	42 %	6	25 %	13 %	42 %	23 %	25 %	17 %	2
Summe	26	119	73 %	69 %	42 %	16	40 %	12 %	46 %	19 %	15 %	12 %	3
sek. Dauer 2 J. Amenorrhoe	1	2	-	-	-	-	-	-	1	2	-	-	-
2 J.	3	6	-	-	-	-	-	-	3	6	-	-	-
Prog.-Test neg.	4	8	-	-	-	-	-	-	4	8	-	-	-
prim. Amenorrhoe Prog.-Test neg.	2	5	-	-	-	-	-	-	2	5	-	-	-

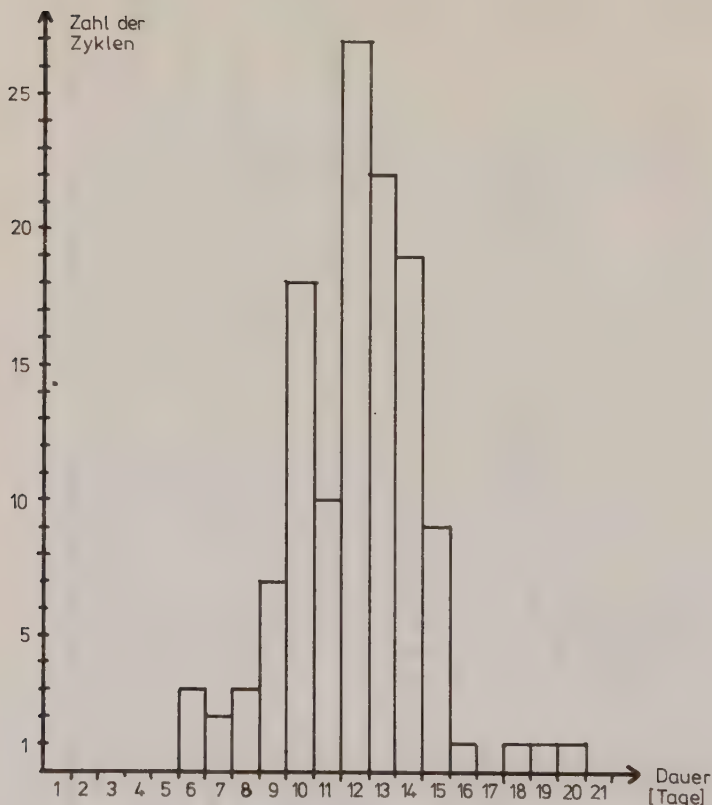
Tabelle IX

Clomiphen	Summe	Reaktionen auf die Medikation				
		biphasischer BT-Verlauf	davon gravide	Blutung nach monophas, BT	davon biphas. Spätreaktion	keine direkte Reaktion
	Pat.	Pat.	Pat. / Grav.	Pat.	Pat.	Pat.
ovulatorische Oligomenorrhoe	2 = 100 %	1	-	1	-	-
anovulatorische Zyklen	8 = 100 %	8 = 100 %	2 = 25% / 3 ¹⁾	-	-	-
anovulatorische Oligomenorrhoe	18 = 100 %	15 = 83 %	6 = 33% / 6	1 = 6 %	-	2 = 11 %
sek. Amenorrhoe	7 = 100 %	4 = 57 %	3 = 43% / 4	2 = 29 %	-	1 = 14 %
Prog.-Test pos.	7 = 100 %	5 = 72 %	4 ¹⁾ = 57% / 7 ¹⁾	1 = 14 %	-	1 = 14 %
> 2 J.	12 = 100 %	10 = 84 %	7 ²⁾ = 58% / 8 ²⁾	1 = 8 %	-	1 = 8 %
Summe	26 = 100 %	19 = 73 %	14 ³⁾ = 54% / 19 ³⁾	4 = 15 %	-	3 = 12 %
sek. Amenorrhoe	1	-	-	-	-	1
Prog.-Test neg.	3	-	-	-	-	3
Summe	4	-	-	-	-	4
prim. Amenorrhoe	2	-	-	-	-	2
Prog.-Test neg.	60 = 100 %	43 = 72 %	22 ⁴⁾ = 37% / 28 ⁴⁾	6 = 10 %	-	11 = 18 %

1) davon 1 auf Spontanovulation / 2) davon 2 auf Spontanovulation / 3) davon 3 auf Spontanovulation / 4) davon 5 Pat. bzw. 6 Grav. auf Spontanovulation

Der Basaltemperaturanstieg wurde zwischen dem 7. und dem 26. Tag nach Einnahme der ersten Tablette beobachtet, in einem Fall schon am 3. Tag. In den meisten Zyklen trat die hypertherme Phase zwischen dem 10. und dem 20. Tag ein, wobei der Häufigkeitsgipfel um den 15. und 16. Tag dem Durchschnitt von 15,5 entspricht (Diagramm 5).

Diagramm 6: Dauer der hyperthermen Phasen nach Clomiphen-behandlungen.



Die Länge der hyperthermen Phasen lag bei 11 % der Zyklen unter 10 Tagen, bei 7 % unter 9 Tagen. Die durchschnittliche Dauer der Hyperthermie betrug 12 Tage (Diagramm 6).

3.3.4. Nebenwirkungen unter Clomiphen

Bei 12 der 60 Patientinnen (20 %) wurden während der Clomiphentherapie Nebenwirkungen registriert. Entsprechend der Häufigkeit ihres Auftretens handelte es sich dabei um:

Unterleibsschmerzen	in 6 Fällen
Ovarvergrößerungen	in 3 Fällen
auf Hühnereigröße	in 2 Fällen
auf Faustgröße	in 1 Fall
Augenflimmern	in 3 Fällen
Kopfschmerzen	in 3 Fällen
Hitzewallungen	in 2 Fällen
Verminderung der Sehschärfe	in 1 Fall
Schwindelgefühl	in 1 Fall
Juckreiz am ganzen Körper	in 1 Fall.

4. Diskussion

4.1. Zur Methodik

Für die medikamentöse Ovulationsauslösung mit den Substanzen Epimestrol, Cyclofenil und Clomiphen wurden Patientinnen mit Oligomenorrhoe, anovulatorischen Zyklen und Amenorrhoe ausgewählt. Bei Oligomenorrhoe betrug die Zyklusdauer 36 Tage bis 6 Monate, sie wurde unterteilt in ovulatorische und anovulatorische Oligomenorrhoe. Als Amenorrhoe wurde ein Ausbleiben der Menstruationsblutungen für mehr als 6 Monate bezeichnet. Bei den Patientinnen mit Amenorrhoe wurden Unterscheidungen hinsichtlich der Dauer der Amenorrhoe sowie auf Grund der Ergebnisse von Gestagentest und Messung der Gonadotropinausscheidung vorgenommen und entsprechende Gruppen gebildet. Da die Gonadotropinwerte erfahrungsgemäß schwanken können, wurde beim Auftreten von Diskrepanzen das Ergebnis des Gestagentestes über die Ergebnisse der Gonadotropinbestimmungen gestellt. Alle Patientinnen mit negativem Gestagentest hatten auch erniedrigte Gonadotropinwerte (weniger als 2,3 IE IRP II).

Die Aufgliederung der Patientinnen in diese Gruppen ermöglicht Vergleiche der Ergebnisse mit denen anderer Autoren.

Bei der Beurteilung der Therapieerfolge wurde ein biphasischer Basaltemperaturverlauf als wesentliches Kriterium für eine Ovulation gewertet. In einigen Fällen wurden die Pregnanliolwerte in der 2. Zyklusphase berücksichtigt. Von verschiedenen Autoren (41,59) wurde darauf hingewiesen, daß die Basaltemperatur als Ovulationskriterium unzuverlässig und ein biphasischer Verlauf nicht immer mit einer Ovulation gekoppelt sei. Da es aber außer der Schwangerschaft oder einem laparoskopischen Einachweis keine sicheren Beweise für eine Ovulation gibt, könnten aus hormonanalytischen Befunden indirekte Hinweise (LH-Gipfel, Pregnanliolnachweis in der 2. Zyklushälfte)

für eine Ovulation erhalten werden. Hierfür wären Verlaufsbestimmungen erforderlich, da Stichprobenuntersuchungen ebenfalls unsicher sind und nicht sicher zwischen Luteinisierungsvorgängen am Ovar und tatsächlicher Ovulation unterschieden werden kann. Diese Untersuchungen sind aber so aufwendig, daß sie nicht durchgeführt werden konnten. Deshalb wurden die sehr einfach und mit geringem Aufwand durchführbare Basaltemperaturmessung und eingetretene Schwangerschaften zur Beurteilung herangezogen. Um aber den Einwänden gerecht zu werden, wurde deshalb nicht von "Ovulation" sondern von "biphasischem BT-Verlauf" gesprochen.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

4.2.1. Epimestrol

4.2.1.1. Reaktionen

Die Erfahrung mit Epimestrol ist noch nicht groß, dennoch lassen sich die eigenen Ergebnisse mit denen anderer Autoren vergleichen.

Tabelle: Reaktion mit biphasischen BT-Verläufen bei anovulatorischer Oligomenorrhoe

	Patientinnen		Zyklen	
	n	%	n	%
Schmidt-Elmendorff (51) 1968	20	10 (50)	-	
Seki 1971 (50)	50	26 (52)	204	58 (28)
Kämmerling 1974 (25)	28	17 (61)	-	
Benz 1975 (1)	10	4 (40)	57	16 (28)
Keller 1975 (31)	18	7 (39)	99	36 (36)
UFK Marburg	35	17 (49)	102	34 (33)

UFK = Untersuchung der Frauenklinik Marburg

Tabelle: Reaktion mit biphasischen BT-Verläufen bei sekundärer Amenorrhoe (Prog.-Test positiv, bzw. I. Grades oder normogonadotrop).

	Patientinnen		Zyklen	
	n	(%)	n	(%)
Schmidt-Elmendorff 1968 (51)	21	6 (29)	-	
Seki 1971 (50)	27	9 (33)	105	17 (16)
Kämmerling 1974 (25)	47	17 (36)	-	
Benz 1975 (1)	7	2 (28)	42	8 (19)
Keller 1975 (31)	35	9 (26)	242	55 (23)
UFK-Marburg	47	14 (30)	153	20 (13)

Tabelle: Reaktionen mit biphasischen BT-Verläufen (Summe der Patientinnen mit positivem Gestagen-test bzw. Oligomenorrhoe).

	Patientinnen		Zyklen	
	n	(%)	n	(%)
Schmidt-Elmendorff 1968 (51)	56	25 (45)	94	36 (38)
Seki 1971 (50)	121	70 (58)	523	195 (37)
Kämmerling 1974 (25)	108	64 (59)	273	146 (54)
Benz 1975 (1)	21	9 (43)	119	33 (28)
Keller 1975 (31)	53	16 (30)	341	91 (27)
UFK-Marburg	95	39 (41)	300	70 (23)

Die Unterschiede hinsichtlich des Behandlungserfolges zwischen Patientinnen mit anovulatorischer Oligomenorrhoe und jenen mit sekundärer Amenorrhoe sind durchgängig auch bei den anderen Autoren zu finden. Summiert man die Er-

gebnisse aller Untersuchungen, soweit angegeben, so ergeben sich folgende Zahlen:

	Patientinnen		Zyklen	
	n	(%)	n	(%)
anovulat. Oligomenorrhoe	161	81 (50)	462	144 (31)
sek. Amenorrhoe	184	57 (31)	542	100 (18)

Die eigenen Ergebnisse entsprechen weitgehend diesen Zahlen und liegen nur hinsichtlich des Anteils ovulatorischer Behandlungszyklen bei sekundärer Amenorrhoe niedriger.

Die Unterschiede zwischen dem Anteil an Patientinnen und dem Anteil an Zyklen mit biphasischer Reaktion spiegeln die Tatsache wieder, daß viele Patientinnen nur in einem geringen Teil der Behandlungszyklen biphasische BT-Verläufe zeigten, so von den eigenen Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe die Hälfte (7/14) nur in jedem 5. Behandlungszyklus.

4.2.1.2 Lutealphase

Während Kämmerling (25) über eine durchschnittliche Dauer der Lutealphase von 13 Tagen und nur in 14 % der Zyklen weniger als 10 Tage angibt, Seki (49) für den Durchschnitt 12 Tage angibt und nur in zwei Fällen eine Dauer unter 10 Tagen, liegen die eigenen Ergebnisse nicht so günstig. Die Hyperthermie dauerte in 29 % der Zyklen weniger als 10 Tage, im Durchschnitt 11 Tage.

Der Termin für den Temperaturanstieg unterliegt einer großen Variationsbreite. Die Häufigkeitsmaxima werden von Schmidt-Elmendorff (51) und Kämmerling (25) für die Zeit vom 6. - 10. Tag nach Therapiebeginn, von Seki (49) für den 16. - 17. Tag angegeben. Die eigenen Beobachtungen mit einem Mittelwert für den 16. Tag entsprechen denen von Seki (49).

4.2.1.3 Spätreaktionen

Spätreaktionen mit biphasischem BT-Verlauf, die von den anderen Autoren nicht erwähnt werden, sind aufgeführt worden, da die Reaktion überhaupt das Behandlungsziel für die Patientin darstellt (Ovulation, evtl. Schwangerschaft). Man kann nicht unterstellen, daß die Spätreaktionen allein durch das Medikament hervorgerufen wurden. Vielmehr dürften die Untersuchung, das persönliche Gespräch, die Bereitschaft zur Behandlung und die Aufnahme der Behandlung als solche wahrscheinlich zusätzlich zum Medikament diese Reaktionen mitverursacht haben, so daß sie eher in die sogenannten Spontanheilungen einzureihen sind.

4.2.1.4 Schwangerschaften nach Epimestrolbehandlung

Die Schwangerschaftsrate ist im vorliegenden Fall für Vergleiche ungeeignet, da nur ein Teil der Patientinnen Kinderwunsch hatte. Es betrifft dies vor allem jene Frauen, die mit Clomiphen, und den großen Teil derer, die mit Cyclofenil weiterbehandelt wurden.

4.2.1.5 Nebenwirkungen unter Epimestrol

Die beobachteten Nebenwirkungen sind unter Epimestrol gering. Von Schmidt-Elmendorff (52) und Kämmerling (25) werden übereinstimmend bei 1,5 % der Patientinnen Hitze-wallungen und Schlafstörungen, bei 1,5 % Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen sowie bei 3 % Kopfschmerzen angegeben. Dies entspricht hinsichtlich der Häufigkeit von Nebenwirkungen den eigenen Beobachtungen, wenn auch die Art der Nebenwirkungen teilweise anderer Art war. Seki (49) berichtet über eine Vergrößerung der Ovarien (Taubenei- und Hühnereigröße) in einem Fall. Wirklich schwerwiegende Nebenwirkungen wurden nicht beobachtet.

4.2.2. Cyclofenil

4.2.2.1 Reaktionen

Nach Angaben einer WHO-Forschergruppe (3) reichen die unter Cyclofeniltherapie beobachteten Ovulationsraten von 32 % bis 64 % der Patientinnen. Besonders günstige Ergebnisse teilen Persson (1967, 39) mit 63 %, Schmidt-Elmendorff (1971, 53) und Kämmerling (25) mit 62 % sowie Hellinga et al. (21) mit 50 % mit. Seki et al. (1970, 49) geben 49 % und Sato et al. (48) 35 % an. Für Patientinnen mit sekundärer Amenorrhoe geben Persson (1967, 39) bei 60 %, Schmidt-Elmendorff (1971, 53) bei 64 % und Hellinga et al. (21) bei 50 % der Patientinnen ovulatorische Reaktionen an, die Seki et al. (1971, 49) nur bei 23 % der Patientinnen und in 26 % der Zyklen, Sato et al. (48) bei 25 % der Patientinnen und in 37 % der Zyklen fand. Für Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen werden ebenfalls unterschiedliche, aber durchweg günstigere Ovulationsraten mitgeteilt: Bei Persson (39) 91 %, Kämmerling (25) 80 % der Patientinnen, von Seki et al. (49) bei 65 % der Patientinnen und in 60 % der Zyklen, von Sato et al. (49) bei 51 % der Patientinnen und in 65 % der Zyklen. Die Ergebnisse bei Patientinnen mit Oligomenorrhoe sind nur bedingt vergleichbar, da eine klare Unterscheidung zwischen der ovulatorischen und der anovulatorischen Form in diesen Arbeiten teilweise fehlt, sie entsprechen jedoch weitgehend denen bei anovulatorischen Zyklen.

Danach stimmen die eigenen Ergebnisse mit denen von Seki et al. (49) und Sato et al. (48) am ehesten überein, wobei nur auffällt, daß jene in einer größeren Zahl von Behandlungszyklen, jedoch bei einem geringeren Teil der Patientinnen Zeichen ausgelöster Ovulationen sahen. Die guten Erfolge mit Cyclofenil von Persson (39), Hellinga et al. (21) und Schmidt-Elmendorff (53) konnten nicht bestätigt werden.

Einheitlich wird über eine breite Streuung des wahrscheinlichen Ovulationstermines berichtet. Die größte Häufigkeit findet sich um den 13. Tag (Kämmerling (25), Schmidt-Elmendorff (53), Sato (48)). Es ist daher wohl anzunehmen, daß der beobachtete zweite Verteilungsgipfel im eigenen Untersuchungsgut zufällig zustande gekommen ist. Die Dauer der hyperthermen Phase betrug im Durchschnitt 11,5 Tage, bei 21 % der Zyklen jedoch weniger als 10 Tage. Von Kämmerling (25) werden als Durchschnitt 13,1 Tage und nur bei 12 % weniger als 10 Tage angegeben.

4.2.2.2 Spätreaktionen

Über ovulatorische Zyklen, die nach den behandelten Zyklen auftraten, berichten Sato et al. (48) bei 44 % der Patientinnen. Diese Beobachtung wurde als ein "Carry-over-effect" des Cyclofenil gedeutet. Im eigenen Patientinnenkollektiv fanden sich solche Spätreaktionen bzw. Spontanzyklen bei 23 %. Wie bei Epimestrol scheinen sie in den Bereich der Spontanheilungen einzureihen zu sein.

4.2.2.3 Schwangerschaften

Von den 62 mit Cyclofenil behandelten Patientinnen hatten 59 Kinderwunsch, von denen wiederum 11 schwanger wurden (19 %). Dies entspricht den Mitteilungen von Kämmerling (25), Sato et al. (48), Schmidt-Elmendorff (53) und Seki et al. (49) bei denen die Schwangerschaftsrate zwischen 10 % und 20 % lag.

4.2.2.4 Nebenwirkungen

Bei 12 % der Patientinnen traten unter Cyclofenil Nebenwirkungen auf, in einem Fall eine Vergrößerung der Ovarien auf etwa Hühnereigröße. Auch Kämmerling (25) und Schmidt-Elmendorff (1968, 52) fanden Nebenwirkungen bei 12 % ihrer Patientinnen, allerdings keine Ovarvergrößerung, dafür in 4 Fällen (4 %) eine Galaktorrhoe. Von den anderen Autoren

wird über Nebenwirkungen nicht berichtet.

4.2.3. Clomiphen

Über Clomiphen liegen weitaus die meisten Veröffentlichungen vor. Vergleicht man die eigenen Ergebnisse mit einer Sammelstudie von Bettendorf (2) und den Angaben einer WHO-Forscherguppe (3), so wird deutlich, daß sie in allen wesentlichen Punkten im Bereich der in anderen Arbeiten gemachten Erfahrungen liegen. Dies trifft auch auf die Beobachtung von Nebenwirkungen, insbesondere von Vergrößerungen der Ovarien und von Sehstörungen unter Clomiphentherapie zu. Eine erfolgreiche Ovulationsauslösung mit Clomiphen ist bei etwa $\frac{3}{4}$ der Patientinnen mit Progesterontest positiven Amenorrhöen, bei Patientinnen mit anovulatorischer Oligomenorrhöe und anovulatorischen Zyklen zu erwarten.

Die gute Übereinstimmung mit den anderen Veröffentlichungen zeigt die Aussagekraft auch solcher Studien, die an kleineren Kollektiven durchgeführt werden und hinsichtlich beobachteter Unterschiede in den Reaktionen keine statistische Auswertung erlauben.

4.2.4. Vergleich von Epimestrol, Cyclofenil und Clomiphen

Alle drei Substanzen wirken nur bei Patientinnen, die auf eine Gestagenzufuhr mit einer Blutung reagieren. Während Cyclofenil gegenüber Epimestrol hinsichtlich der erzielten Ovulationsrate geringfügig günstiger abschneidet, ist Clomiphen beiden Präparaten eindeutig überlegen. Besonders bei der Behandlung der Amenorrhöe können Epimestrol und Cyclofenil gegenüber Clomiphen nicht überzeugen. Auch ist das Verhältnis von Behandlungszyklen zu Zyklen mit wahrscheinlich ausgelöster Ovulation, also die Behandlungseffektivität bei Clomiphen eindeutig besser. Demgegenüber wurden unter Clomiphen die meisten Nebenwirkungen beobachtet. Während unter Clomiphen in mehreren Fällen Ovarvergrößerungen und Sehstörungen auftraten, konnten entsprechende Beobachtungen bis auf einen Fall von geringer Ovar-

vergrößerung unter Cyclofenil bei Epimestrol nicht gemacht werden.

4.3. Schlußfolgerungen

Für eine Therapie mit den untersuchten Präparaten Epimestrol, Cyclofenil und Clomiphen eignen sich nur solche Patientinnen, die auf eine Gestagenzufuhr mit einer Blutung reagieren. Bei negativem Progesteron-Test ist keinerlei Reaktion zu erwarten.

Epimestrol scheint wegen seiner geringen Nebenwirkungen als Mittel der ersten Wahl geeignet, besonders bei jugendlichen und jungen Frauen mit anovulatorischen Zyklen oder anovulatorischer Oligomenorrhoe ohne Kinderwunsch. Bei Versagen von Epimestrol erscheinen Behandlungsversuche mit Cyclofenil angezeigt, auch wenn dieses dem Epimestrol nicht generell überlegen ist. Clomiphen sollte wegen der möglichen Nebenwirkungen Frauen mit Kinderwunsch vorbehalten bleiben. Bei dringendem Kinderwunsch, besonders auch bei etwas älteren Patientinnen mit Amenorrhoe, empfiehlt es sich eventuell, auf Epimestrol und Cyclofenil zu verzichten und Clomiphen als erstes Präparat einzusetzen, um so einen Verlust kostbarer Zeit zu vermeiden.

5. Zusammenfassung

Es wird über die Erfahrungen mit den drei Substanzen Epimestrol, Cyclofenil und Clomiphen in der medikamentösen oralen Behandlung der Anovulation an der Universitäts-Frauenklinik in Marburg berichtet. Bei zusammen 155 Patientinnen mit ovulatorischer und anovulatorischer Oligomenorrhoe, anovulatorischen Zyklen, sowie primärer und sekundärer Amenorrhoe von mindestens 6 Monaten Dauer wurden 704 Behandlungszyklen durchgeführt. Auf die Medikation reagierten mit biphasischen Basaltemperaturverläufen bei Epimestrol 39 von 103 Patientinnen (38 %) in 70 von 316 Zyklen (22 %), bei Cyclofenil 32 von 66 Patientinnen (49 %) in 44 von 156 Zyklen (28 %) und bei Clomiphen 43 von 60 Patientinnen (72 %) in 156 von 232 Zyklen (67 %).

Patientinnen mit Amenorrhoe und negativem Gestagentest reagierten in keinem Fall.

Von den Patientinnen mit anovulatorischen Zyklen reagierten auf Epimestrol 4 von 7 (57 %), auf Cyclofenil 6 von 9 (67 %) und auf Clomiphen 8 von 8 (100 %), von jenen mit anovulatorischer Oligomenorrhoe auf Epimestrol 17 von 35 (49 %), auf Cyclofenil 14 von 20 (70 %) und auf Clomiphen 15 von 18 (83 %) mit biphasischen Basaltemperaturverläufen, während von den Patientinnen mit Amenorrhoe und positivem Gestagentest auf Epimestrol nur 15 von 49 (31 %), auf Cyclofenil 11 von 32 (34 %) und auf Clomiphen immerhin 19 von 26 (73 %) diese Reaktion aufwiesen. Die Behandlungserfolge mit Epimestrol und Cyclofenil bei Amenorrhoe waren dementsprechend nicht befriedigend.

Unter Epimestrol gaben 6 Patientinnen (6 %), bei Cyclofenil 8 (12 %) und bei Clomiphen 12 (20 %) Nebenwirkungen an, die unter Epimestrol gering waren, während unter Cyclofenil in 1 Fall eine Ovarvergrößerung und bei Clomiphen in 3 Fällen Ovarvergrößerungen sowie in 4 Fällen Sehstörungen auftraten.

Damit erscheint Epimestrol wegen fehlender Ovarvergrößerungen in mehr als 300 Behandlungszyklen als am ehesten für die Behandlung von anovulatorischen Zyklen und anovulatorischer Oligomenorrhoe bei Jugendlichen und jungen Frauen ohne Kinderwunsch geeignet. Clomiphen wird in der Regel der Behandlung von Frauen mit Kinderwunsch vorbehalten bleiben.

6. Literatur

1. Benz, J.J. und M. Litschgi: Epimestrol - eine ovulations-auslösende Substanz. Geburtsh.u.Frauenheilk. 35 (1975) 194-197

2. Bettendorf, G.: Wirkungen und klinische Anwendungen von Clomiphen. 68. Tagung Nordwestdtsh. Gesellschaft f.Gyn. Göttingen 6. Mai 1967

3. Bettendorf, G.: Agents stimulation gonadel function in the human. I. Ferin, C. Gemzell, R. Greenblatt, C. Gual, B. Lunenfeld, S. Matsumoto und C. A. Pauken. Wld. Hlth. Org. techn. Rep. Ser. 514 (1975)

4. Breckwoldt and Bettendorf, G.: Einfluß von Clomiphen auf die Gonadotropinwirkung im biologischen Test. Arch. Gynäk. 203 (1966) 441-498

5. Brown, W.: Current Reviews, The Ovary. Fertil. and Steril. 6 (1955) 476-489

6. Buchholz, R.: Die zentralen Impulse für Follikelreifung und Ovulation. Arch. Gynäk. 207 (1969) 107 - 123

7. Cohen, M.R.: Spinnbarkeit, a characteristic of cervical mucus. Fertil. and Steril. 3 (1952) 201 - 209

8. Daume, E.: Comparison of HMG + HCG and sheep pituitary Gonadotropin + HCG for the Induction of Ovulations in the Human. In: G. Bettendorf und V. Insler (Hrsg.): Clinical "Application of Human Gonadotropins. Proceeding of a Workshop Conference Hamburg 1970, Thieme, Stuttgart 1970

9. Daume, E., E.Stähler,
G. Sturm: Direct action of Clomiphen in the human ovary perfused in vitro.
J. of Steroid Biochem. 5 (1974) 354 - abstract 244 - 4th international congress on hormonal steroids, Mexico City,
10. Daume, E., E.Stähler,
G. Sturm: Zur Wirkung extrahypophysärer ovulationsauslösender Substanzen auf das menschliche Ovar.
Vortrag, gehalten auf der 7. Akademischen Tagung dtsh. sprechender Hochschullehrer in der Gynäkologie und Geburtshilfe, München, 18.-21.6.1975
11. Döring, G.K.: Über die Bestimmung des Ovulationstermines mit Hilfe der rythmischen Schwankungen von Atmung und Körpertemperatur.
Klin. Wschr. 27 (1949) 309 - 310
12. Döring, G.K.: Unsere Erfahrungen mit der Ovulationsauslösung durch Clomiphen.
Arch. Gynäk. 202 (1965) 185 - 188
13. Falkay, G., M.Sasa,
G. Bártfay : Investigations of the metabolism of 3-Methoxy-17-Epi-oestriol (Epimestrol).
Steroids Lipids Res. 3 (1972) 207 - 213
14. Foukas, M.: Ist es berechtigt, eine Follikelhormon-Stoßbehandlung (FSB) zur Herbeiführung der fehlenden Ovulation anzuwenden ?
Zugleich ein Beitrag zur Frage des Zustandekommens eines positiven Oestrogen-Feedback-Mechanismus.
Zbl. Gynäk. 94 (1972) 177-181

15. Gemzell, C.A.,
E.Diezfalusy and
G. Tillinger: Clinical effect of human pituitary follicle-stimulating hormone (FSH).
J.clin.Endocr. 18 (1958)
1333 - 1348
16. Gigon, U., D.Zarro
und O. Stamm: Ovulationsinduktion und Beeinflussung der LH-Ausscheidung durch zentral wirksame Substanzen bei Oligo- und sekundärer Amenorrhoe.
Schweiz.Z.Gynäk.Geburtsh. 2
(1971) 499 - 501
17. Gitsch, E.: Was leistet die Oestrogen-Stoß-Therapie bei monophasischen Zyklen und bei Oligomenorrhoe ?
Zbl. Gynäk. 90 (1968) 821-824
18. Greenblatt, R.B.: Cortisone in treatment of infertility.
Fertil. and Steril. 7 (1956)
203 - 212
19. Greenblatt, R.B.,
W.E.Barfield, E.C.
Jungck, A.W. Ray: Induction of Ovulation with MRL/41, Preliminary Report.
J.Amer.med.Ass. 178 (1961)
101-104
20. Heinrichs, H.D. und
J. Zander: Die Ausscheidung hypophysärer Gonadotropine bei Frauen mit Störungen der Ovarialfunktion vor und während der Behandlung mit Clomiphen.
Klin. Wschr. 42 (1964) 15-21
21. Hellinga, G. and
H.M. Langedijk: Induction of menstruation, ovulation and pregnancy with Sexovid (F 6066).
Acta endocr. (Kbh.) Suppl.119
(1967) 222
22. Hohlweg, W.: Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit großen Dosen von Follikelhormon.
Klin.Wschr. 13 (1934) 92-95

23. Holmstrom, E.G.: Progesterontreatment of an-ovulatory bleeding.
Amer.J.Obstet.Gynec. 68
(1954) 1321 - 1329
24. Isbruch, F.: Die Möglichkeit der Beeinflussung geeigneter Fälle von primärer weiblicher Sterilität durch operative Maßnahmen am Ovarium und am Tubenostium.
Zbl. Gynäk. 50 (1926)
1705 - 1720
25. Kämmerling, R.: Vergleichende klinische und experimentelle Untersuchungen von drei oralen Ovulationsauslösern.
Diss. Düsseldorf 1974
26. Kaiser, R. und W. Kloppeburg: Ovulationsauslösung durch operative Therapie.
in Obolensky, W. und O. Käser (Hrsg.): "Ovulation und Ovulationsauslösung/Perioperative Probleme", S. 80-87
Verlag H.Huber, Bern, 1975.
27. Kaufmann, C.: Die Behandlung der Amenorrhoe mit hohen Dosen der Ovarialhormone.
Klin. Wschr. 12 (1933)
1557 - 1562
28. Keller, P.J., A.H. Naville und H.I. Wyss: Medikamentöse Beeinflussung der hypophysären Gonadotropine durch Clomiphen.
Gynaecologia (Basel) 162
(1966) 402 - 411
29. Keller, P.J., M. Ruppen, W.E. Schreiner, H.I. Wyss: Ovulationsinduktion mit Steroiden.
Gynaecologia (Basel) 168
(1969) 425 - 427
30. Keller, P.J.: Ovulationsauslösung bei Zyklusstörungen.
Schweiz. Z. Gynäk. Geburtsh. 2
(1971) 39-47

31. Keller, P.J.: Ovulationsauslösung durch Sexualsteroidoide.
in Obolensky, W. und O.Käser (Hrsg.): "Ovulation und Ovulationsauslösung/ Perioperative Probleme". S. 88-94
Verlg. H. Huber, Bern, 1975
32. Keller, P.J.: Ovulationsauslösung mit Clomiphen und Cyclofenil.
in Obolensky, W. und O.Käser (Hrsg.): "Ovulation und Ovulationsauslösung/ Perioperative Probleme", S. 95-101
Verlg. H. Huber, Bern, 1975
33. Kotz, H.L. and W. Hermann: A review of the endocrine induction of ovulation.
Fertil. and Steril. 12 (1961)
96 - 107
34. Kuppermann, H.S.: Induction of ovulation in the human.
Amer.J.Obstet.Gynec. 75 (1958)
301 - 309
35. Lunenfeld, B., A.Menzi and B.Volet: Clinical effects of human postmenopausal gonadotrophin.
1. Int. Congress of Endocr. Copenh. 1960, S. 587
36. Nocke, W. und G.Leyendecker: Konzept der hormonalen Regulation der Ovarialfunktion.
in Obolensky, W. und O.Käser(Hrsg.): "Ovulation und Ovulationsauslösung/ Perioperative Probleme". S. 13-25
Verlg.H.Huber, Bern, 1975
37. Persson, B.H.: The effect of bis(p-acetoxy-phenyl)cyclohexylidenemethane (compound F 6066) on hormone excretion in postmenopausal women.
Acta Soc.Med.upsalien.70 (1965)1-16
38. Persson, B.H.: Clinical effects of bis(p-acetoxy-phenyl)cyclohexylidenemethane (compound F 6066) on menstrual disorders.
Acta Soc.Med.upsalien.70 (1965)
71-81

39. Persson, B.H.: Treatment of functional sterility and menstrual irregularities with Sexovid.
Paper read at the 8th Meeting of the Nordic fertility club, Helsinki 28.1.1967
40. Philipp, E. und H.H.Stange: Das polycystische Ovarium (Stein-Leventhal-Syndrom).
Dtsch.Med.Wschr. 79 (1954) 1519-1522
41. Pildes, R.B.: Induction of ovulation with Clomiphen
Americ.J.Obstet.Gynec. 91 (1965) 466 - 478
42. Rauscher, H.: Vergleichende Untersuchungen über das Verhalten des Vaginalabstriches, der Zervixfunktion und der Basaltemperatur in zweiphasischen Zyklen.
Geburtsh.u.Frauenheilk. 14 (1954) 327-337
43. Roy, S., V.B. Mahesh and R.B. Greenblatt: Effects of clomiphen on the physiology of reproduction in the rat.
I. Changes in the hypophyseal-gonadal axis.
Acta endocr. (Kbh.) 47 (1964) 645-656
44. Roy, S., V.B. Mahesh and R.B. Greenblatt: Effects of clomiphen on the physiology of reproduction in the rat.
II. Its oestrogenic and antioestrogenic actions.
Acta endocr. (Kbh.) 47 (1964) 657 - 668
45. Roy, S., V.B. Mahesh and R.B. Greenblatt: Effects of clomiphen on the physiology of reproduction in the rat.
III. Inhibition of uptake of radioactive oestradiol by the uterus and the pituitary gland of immature rat.
Acta endocr. (Kbh.) 47 (1964) 669 - 675

46. Rust, W.: Auslösung der Ovulation durch Progesteron bei den verschiedenen Formen der anovulatorischen Blutung. Zbl. Gynäk. 78 (1965) 1363-1369

47. Sas, M., G. Tierexperimentelle Untersuchungen über die Pharmakologie des 3-Methoxy-17-Epιοestriol (Epimestrol). Endokrinologie 62 (1973) 69 - 76
Bártfal und G.
Falkay:

48. Sato, T., Y. Induction of ovulation with Sexovid (Compound F 6066) and its mode of action. Fertil. and Steril. 20 (1969) 965-974
Ibuki, M.Hirono,
M.Igarashi and
S. Matsumoto:

49. Seki, M., T. Clinical effects of Epimestrol (Org. 817). 15th. Meeting of the Japanese Fertil. and Steril. Soc. September 1970
Yoshihara, K.
Seki and R.H.
Maeda:

50. Seki, M., T. Alterations of FSH, LH on administration of Epimestrol. 44th Convention of the Japan. Endocr. Soc. Tokyo 1971
Yoshihara, N.Watanabe, K.Seki,
H.Maeda and
K. Akikusa:

51. Schmidt-Elmendorff, H., E.Kaiser und W.Gerteis: Über die ovulationsauslösenden Eigenschaften von Org. 817-2 (3-Methoxy-17-epi-Oestriol). in: "Nebenschilddrüse und endokrine Regulation des Calciumstoffwechsels; Spontanhypoglykämie; Glucagon" Springer, Berlin 1968, S. 362-364

52. Schmidt-Elmendorff, H., E. Vergleichende klinische und experimentelle Untersuchungen der ovulationsauslösenden Eigenschaften von Org. 817-2, Sexovid und Clomiphen. 37. Versammlung der Dtsch.Gesellsch. für Gyn. Sept. 1968 Lübeck-Travemünde
Kaiser und W.
Gerteis:

53. Schmidt-Elmendorff, H.: Klinische und experimentelle Untersuchungen mit dem Ovulationsauslöser Fertodur. Geburtsh.u.Frauenheilk. 31 (1971) 693-694

54. Schmitt, A.:

Eine Gradeinteilung für die funktionelle Zyklusdiagnostik in der Gynäkologie.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 13 (1953)
593 - 603

Anhang

Vollständiges Patientinnenverzeichnis mit Einzelergebnissen.

Zeichenerklärung:

Kinderwunsch: + = ja, Ø = nein

Angabe von Alter und Amenorrhöedauer in Jahren;

Ergebnisse in den Behandlungszyklen:

- = Keine Reaktion

O = Blutung nach monophasischem BT-Verlauf

+ = Biphasischer BT-Verlauf

G = Gravidität

Ø = Gravidität, aber Abort

S = Spontanovulation

Pat.-Nr.	Diagnose	Alter	Kinderwunsch	Amenorrhoe- dauer	Behandlungszyklen																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																			
					Epimestrol									Cyclofenil						Clomiphen																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	S	1	2	3	4	5	S	1	2	3	4	5	6	7	8	9	S																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																										
1.		23	+	9																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																				</

Pat.-Nr.	Diagnose	Alter	Kinderwunsch Amenorrhoe- dauer	Behandlungszyklen																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
				Epimestrol									Cyclofenil					Clomiphen																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	S	1	2	3	4	5	S	1	2	3	4	5	6	7	8	9	S																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																							
36.		22	+	0,5																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																

Pat.-Nr.	Diagnose	Alter	Kinderwunsch	Amenorrhoe- dauer	Behandlungszyklen																										
					Epimestrol									Cyclofenil						Clomiphen											
					1	2	3	4	5	6	7	8	9	S	1	2	3	4	5	S	1	2	3	4	5	6	7	8	9	S	
72.	sek. Amenorrhoe Prog-Test negativ	19	Ø	2	-	-																									
73.		22	Ø	1	-	-																									
74.		23	+	2	-	-																									
75.		25	+	5																											
76.		24	+	3																											
77.		23	+	3																											
78.		21	Ø	0,5	-	-																									
79.		22	Ø	4	-	-																									
80.	prim.-/ sek. Amenorrhoe	29	+	2																											
81.		19	Ø	2	-	-	-																								
82.		23	+		-																										
83.	ovulatorische Oligomenorrhoe	17	Ø		-	-																									
84.		37	+																												
85.		28	+		o																										
86.	anovulatorische Zyklen	21	+												+	-															
87.		24	+		-	G																									
88.		21	+		+	o	+																								
89.		25	+		+										+																
90.		24	Ø		o	o									+																
91.	anovulatorische Zyklen	31	+		o	+	+	-	+	+	+	+	+		+	S															
92.		25	+		+																										
93.		22	Ø		-	o									+																
94.		28	+		o	o	o	+	o	o						o	o	o													
95.		22	+		+	+	+								+	o					+	+	+	o							
96.		22	+		-	-	-	o								o	+	+	-			+	+	+							
97.		21	+													G															
98.		33	+													o	+	+			+										
99.		18	+													o					+										
100.		26	+													o	+					+									
101.		anovulatorische Zyklen	23	+												o	+					+	+	+	+	G					
102.			31	+																		o	+	+	+	+	+				
103.			21	+																		+	o	+	+						
104.			25	+																		+	+								

Pat.-Nr.	Diagnose	Alter	Kinderwunsch	Behandlungszyklen																								
				Epimestrol									Cyclofenil						Clomiphen									
				1	2	3	4	5	6	7	8	9	S	1	2	3	4	5	S	1	2	3	4	5	6	7	8	9
140.	anovulatorische Oligomenorrhoe	35	+											-	S	+	S											
141.		19	Ø	o	o	-								+														
142.		30	+	o	o									o	G													
143.		23	+	o	-	o								G	o	G												
144.		33	+	-										o	G					+	-	-	-					+
145.		25	+	o	+															+	+							
146.		38	+	-	o															+								
147.		25	+																	+	+							G
148.		27	+																	o	-	-						
149.		30	+											o	+	o				+	+	+	+	10:+	11:o			+
																				12:-	13:o;							
150.		22	+											-	+	o				+	+	+	+	+	+	+	+	o
151.		19	+											+	o					o	G							
152.		26	+	-	+	-	-	-	-					o	o	-	+	+		o	-	+						
														6:+	7/8:-;	+												
153.	22	+	o	o									+	+	+	o			o	o	o	+	o	+	+	o	+	
154.	24	+	o																+	+	+	o						

155. anovulat. Oligomenorrhoe, 29 Jahre, kein Kinderwunsch,
1 Behandlungsversuch mit Epimestrol, am 3. Tag abgebrochen
wegen Magenbeschwerden

Herrn Professor Dr.med. E. Daume danke ich für
die freundliche Überlassung des Themas, die mir
gewährte Arbeitsmöglichkeit und die Beratung bei
der Durchführung der Arbeit.

Verzeichnis meiner akademischen Lehrer

Meine akademischen Lehrer waren folgende Damen und Herren:
Amon, Arndt, Aurich, Aust, Aziz, Barthelmai, Beckmann,
Berendes, Bock, Bommer, Braasch, Brück, Buchholz, Busch,
Castenholz, Daume, Dehnicke, Dimroth, Dittrich, Dölle,
Egge, Englhardt, Exner, Friedrich, Ganz, Gerdes, Gerhards,
Golenhofen, Gossmann, Graul, Grundner, Haberich, Hamelmann,
Hamm, Hardewig, Heene, Heinecker, Hennessen, Hensel, Hess,
Heuser, Hildebrandt, Hohorst, Hort, Jacob, Jancke, Kaffarnik,
Karlson, Klaus, Kleine, Knauff, Koecke, Köhler, Koransky,
Kühnel, Kunz, Lange, Lauth, Linneweh, Lüdtcke, Mahr, Mann,
Martini, Massarat, Nesswetha, Neurath, Nöth, Nultsch, Petry,
Portig, Pots, Remschmidt, Riecken, Rodeck, Rohen, Schaum-
löffel, Schimassek, Schleyer, Schmid, Schmidt, Schmitz -
Moormann, Schulte, Seidel, Sekeris, Siegert, Solcher, Straub,
Strohmeyer, Stuke, Stutte, Thoenes, Trense, Uhlarik, Vakil-
zadeh, Vogel, Walcher, Wesemann, Wiegandt, Wienbeck, Willen-
bockel, Ziliken.

Lebenslauf

Am 3. April 1949 wurde ich als viertes von fünf Kindern meiner Eltern, des Mittelschullehrers Dr. Rudolf Warnecke und seiner Ehefrau Friederike, geb. Schaefer, in Nienburg (Weser) geboren.

Die Grundschule besuchte ich in Langendamm bei Nienburg, das Gymnasium (Albert-Schweitzer-Schule) in Nienburg, wo ich 1967 die Reifeprüfung ablegte. Von 1967 - 1973 studierte ich an der Philipps-Universität Marburg (Lahn), anfänglich zwei Semester Biologie, dann Humanmedizin. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich 1969, die ärztliche Vorprüfung 1970 und die ärztliche Prüfung am 11.12.1973 ab. Als Medizinalassistent arbeitete ich 1974 am Kreiskrankenhaus in Freudenstadt (Schwarzwald) und 1975 am Institut für Geschichte der Medizin an der Philipps-Universität Marburg. Am 28.5.1975 erhielt ich die Approbation als Arzt. Gegenwärtig bin ich am Paracelsus-Krankenhaus Ruit (Landkreis Esslingen/Neckar) als Assistenzarzt auf der gynäkologisch-geburtshilflichen Abteilung tätig.

Die vorliegende Arbeit habe ich 1971 unter der Leitung von Herrn Professor Dr.med.Erhard Daume an der Universitäts-Frauenklinik der Philipps-Universität Marburg in Angriff genommen.

